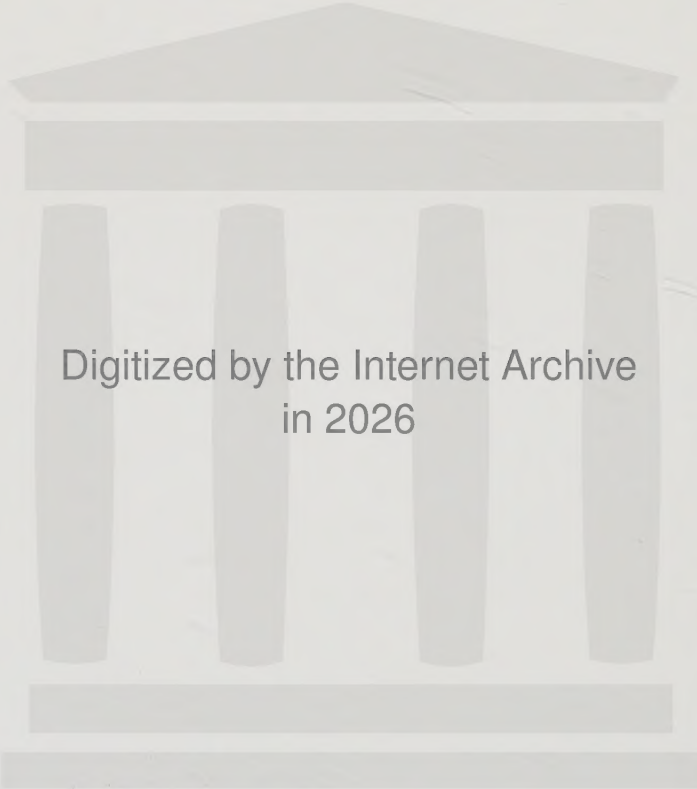


Ammoniak bei Krankheiten der Leber

George Peter Strukov

Druck: **ANNELIESE SCHUBERT** - München 5, Corneliusstr. 21 - Tel. 21777



Digitized by the Internet Archive
in 2026

AUS DER MEDIZINISCHEN POLIKLINIK DER UNIVERSITÄT MÜNCHEN
Direktor: Professor Dr. W. SEITZ

AMMONIAK BEI KRANKHEITEN DER LEBER

Inaugural - Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
verfaßt und einer Hohen Medizinischen Fakultät der
Ludwig - Maximilians - Universität zu München

vorgelegt von
George Peter Strukov
aus
New York, USA



München 1957

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der
Universität München

Referent: Privat-Dozent Dr. ZÖLLNER

Correferent: Professor Dr. W. SEITZ

Dekan: Professor Dr. W. BÜNGELER

Tag der mündlichen Prüfung: 5.12.57

INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
Einleitung	5
Blutspiegel des Ammoniaks bei gesunden Personen	6
Blutammoniakspiegel bei Leberkrankheiten	8
Ursachen der Erhöhung des Blutammoniakspiegels	15
Zusammenhang zwischen erhöhtem Blutammoniakspiegel und neurologischen Störungen bei Leberkrankheiten	16
Zusammenhang zwischen erhöhtem Blutammoniakspiegel und Leberkoma	18
Behandlung des erhöhten Blutammoniakspiegels	21
Literaturverzeichnis	24

EINLEITUNG

In den letzten Jahren wurde die Bedeutung des Ammoniaks bei Leberkrankheiten und insbesondere beim Leberkoma erkannt und zahlreiche Arbeiten wurden diesem Thema gewidmet.

Das Ammoniak ist ein Abbauprodukt des Eiweißstoffwechsels. Das Eiweiß der Nahrung wird, beginnend im Magen und anschließend im Dünndarm, in Aminosäuren zerlegt. Außer anderen wichtigen Elementen enthalten die Aminosäuren Stickstoff, und zwar im Anteil von 16 bis 17 % ihres Gesamtgehaltes.

Die Aminosäuren werden im Darm resorbiert und mit dem Pfortaderblut der Leber zugeführt. In der Leber erfolgt der oxydative Abbau der freigesetzten Aminosäuren, welcher zu den Abbauprodukten Kohlendioxyd, Wasser, und Ammoniak führt. In freier Form ist Ammoniak ein Zellgift. Er findet sich aber im Körper nur in gebundener Form und wird in Form des Glutamins und Asparagins von Aminosäure zu Aminosäure weitergereicht.

Sein Schicksal im menschlichen Körper nimmt einen der folgenden vier Wege:

1. Wird es zur Synthese von körpereigenen Aminosäuren verwendet,
2. In Harn und Fäces als Ammoniumsalze ausgeschieden,
3. Zur Kreatininbildung verwendet,
4. Zum größten Teil aber wird es in Harnstoff überführt. Der Harnstoff ist ein Stoffwechselendprodukt, der durch die Nieren ausgeschieden wird.

BLUTSPIEGEL DES AMMONIAKS BEI GESUNDEN PERSONEN

Aus dem vorher Gesagten scheint hervorzugehen, daß normalerweise und bei völlig gesunden Personen kein Ammoniak im Blut vorhanden ist.

Um die Frage zu beantworten, ob dies tatsächlich so ist, wurde eine große Zahl Blutuntersuchungen von verschiedenen Autoren durchgeführt.

WHITE (110) behauptet, daß sich bei Lebergesunden im zirkulierenden Blut des großen Kreislaufes keine meßbaren Mengen von Ammoniak finden. Erst drei Minuten nach der Blutentnahme werden gewisse Ammoniakmengen nachweisbar. Dieses Ammoniak bezeichnet man als das sogenannte Blutammoniak. Der Gehalt des peripheren Blutes an Ammoniak liegt bei Gesunden nur gering über dem des Pfortaderkreislaufes. Auch bei Ammoniumbelastung findet sich bei Gesunden nur ein ganz geringer Anstieg des Ammoniakgehaltes im peripheren Blut.

CALKINS (16) fand keine Veränderung des Ammoniakgehaltes des Blutes zwischen 15 Sekunden und 20 Minuten nach der Entnahme. Bei 100 gesunden Personen fanden sich $79,5 \pm 2,68 \mu\%$ Ammoniak im Blut. Die Analysen erfolgten nach Conway in Diffusionszellen.

SINGH (85) gibt an, daß der normale Blutammoniakspiegel durchschnittlich $10,16 \pm 3,15 \mu$ Ammoniakstickstoff/100 ml beträgt.

McDERMOTT jr. (54) fand, daß der normale Wert des Ammoniaks im peripheren Blut um $50 \mu\%$ liegt, in der V. portae aber $250 \mu\%$, in der V. renalis $100 \mu\%$ und in der V. hepatica $80 \mu\%$ beträgt.

PHEAR (65) und Mitarbeiter haben gesunde sowie leberkranke Personen untersucht und 350 Blutuntersuchungen durchgeführt. Der mittlere Normalwert betrug $0,77 \mu$ Ammoniakstickstoff pro cm^3 Blut.

STAHL (92) und Mitarbeiter fanden bei 55 Gesunden einen mittleren Blutammoniakspiegel von $45 - 50 \mu\%$ mit extremen Schwankungen zwischen $35 - 60 \mu\%$.

BESSMAN (11) hat bei den Lebergesunden im arteriellen Blut einen mittleren Blutammoniakspiegel von $78 \mu\%$ gefunden.

Als obere Grenze der Norm für den Ammoniakspiegel des Blutes werden von GORDON (41) 200 $\mu\%$ angegeben.

VARAY und MASSON (100) haben in 367 Fällen Ammoniak nach Conway bestimmt und festgestellt, daß bei Gesunden der Blutammoniakspiegel unter 50 $\mu\%$ liegt.

Zusammenfassend darf man sagen, daß auch bei völlig gesunden Personen eine sehr geringe, aber doch nachweisbare Menge von Ammoniak im Blut vorhanden ist.

Tabelle 1

Die Höhe des Blutammoniakspiegels bei Gesunden, von verschiedenen Autoren angegeben.

Autor und Literaturstelle	Zahl der Untersuchten	Methode	Ammoniak in $\mu\%$
BESSMAN (11)	21	modifiziert Seligson	78
GORDON (41)	15	nicht angegeben	200
McDERMOTT jr. (54)	nicht angeg.	nicht angegeben	50
PHEAR (65)	99	modifiziert Conway	77
RIDDELL (71)	29	nicht angegeben	55,6
SEEGMILLER (78)	47	Conway	130
CALKINS (16)	100	Conway	$79,5 \pm 2,6$
EISEMAN (32)	31	Conway	90 - 200
VARAY (100)	367	Conway	50
ZIMMERMANN (113)	122	Conway	44 - 150

BLUTAMMONIAKSPIEGEL BEI LEBERKRANKHEITEN

KIRK (51) hat als erster in systematischer Weise den Blutammoniakspiegel bei Leberkranken bestimmt und festgestellt, daß 82 % seiner Patienten mit Lebercirrhose einen erhöhten Blutammoniakspiegel haben.

SCHWARZ (76) und Mitarbeiter hatten 22 Patienten mit Lebercirrhose in den verschiedenen Stadien des hepatischen Komas untersucht und eine Erhöhung der Blutammoniakwerte festgestellt. Dieser Anstieg war aber unabhängig vom Grad des komatösen Zustandes.

Auf der 54. Jahrestagung der Amerikanischen Gastroenterologischen Gesellschaft in Atlantic City N. J. (38) im Mai 1953 sprachen sieben Fachärzte über das beginnende und komplette Coma hepaticum. Sie führten aus, daß es bei allen Lebererkrankungen zum Koma kommen kann; häufig kompliziert es die portale oder die biliäre Cirrhose, ferner alle Formen der Hepatitis und verschiedene Typen des Verschlußikterus. Bei beginnendem Koma ist der Ammoniakgehalt des Blutes erhöht.

TRAEGER (94) und Mitarbeiter haben Untersuchungen durchgeführt zur Frage der Beziehung zwischen komatöser Bewußtseinstörung und Erhöhung des Blutammoniakspiegels. Das Ammoniak wurde nach der Mikrodiffusionstechnik von Conway bestimmt. Eine Erhöhung des Blutammoniakspiegels war ein konstanter Befund bei der Cirrhose, während Virus-Hepatitis und Urämie nicht wesentlich von der Norm abweichende Werte aufwiesen. Den höchsten Blutammoniakgehalt hatten Patienten mit hepatischem Koma. Die Laennec-Cirrhose zeigte auch regelmäßig eine verminderte Ammoniaktoleranz.

SINGH (85) und Mitarbeiter berichten auch über erhöhte Werte des Blutammoniakspiegels bei Patienten mit Lebercirrhose.

HALSTED und FAINER (43) beobachteten 118 Patienten mit Cirrhose, von denen 28 an Leberkoma starben. Der Ammoniakanstieg im Blut stellt einen auffälligen Befund beim Koma dar.

RIDDEL und McDERMOTT (71) beobachteten eine Erhöhung des Ammoniakgehaltes im Blut bei Patienten im Koma und ein Absinken bei Besserung des Krankheitsbildes. Die höchsten Werte betrugen 518 μ g %.

SEEGMILLER (78) und Mitarbeiter haben Untersuchungen gesunder Erwachsener und Patienten mit schwerer Lebercirrhose und hepatischem Koma durchgeführt, um die Ursache der nervösen Symptome beim Leberkoma festzustellen. Bei drohendem Koma begann der Ammoniakspiegel anzusteigen und wies die höchsten Werte bei manifestem hepatischem Koma auf, und zwar 2,6 bzw. 3,5 γ pro cm^3 gegenüber 1,3 γ pro cm^3 bei Normalen.

SHERLOCK (80) und Mitarbeiter haben bei 18 Leberkranken neurologische Symptome beobachtet. In allen Fällen war der Ammoniakspiegel in der Lebervene und auch in dem peripheren Venenblut stark erhöht.

WHITE (110) und Mitarbeiter haben festgestellt, daß bei Leberkranken der Blutammoniakspiegel im Durchschnitt schon nüchtern um das 2,7 fache höher liegt als bei Gesunden und nach Belastung einen schnellen weiteren Anstieg und einen verzögerten Abfall zeigt. Dabei ist der Unterschied des Ammoniakgehaltes im Pfortaderblut und im Lebervenenblut geringer als bei Gesunden.

STAHL (91) und Mitarbeiter berichten über einen Fall von alkoholischer Lebercirrhose. Die genau durchgeführten Laboratoriumsuntersuchungen zeigten, daß der komatöse Zustand immer von einer Erhöhung des Ammoniakspiegels im Blut begleitet war.

PHEAR (65) und Mitarbeiter haben den Blutammoniakspiegel bei 66 Patienten mit Lebererkrankungen, von denen 33 die neurologische Komplikationen hatten, sowie bei 33 Kontrollpersonen untersucht. Bei hepatocellulärer Schädigung und porto-venösem Kollateralkreislauf waren die Werte erhöht, ebenso bei schwerer Virus-Hepatitis ohne Kollateralkreislauf. Bei extrahepatischer porto-venöser Stauung und guter Leberfunktion waren die Werte jedoch normal.

BESSMAN und BESSMAN (11) haben bei 13 präkomatösen und komatösen Patienten mit Cirrhose und bei 23 Nicht-Leberkranken Blut aus der A. femoralis, dem Bulbus jugularis und der Cubitalvene auf Ammoniakgehalt untersucht. Im arteriellen System fanden sie bei Cirrhose 343 γ % und in venösem System 290 γ %.

Die Höhe des Ammoniakgehaltes verhält sich dem Grad des Komas nach entsprechend. Aus den Untersuchungen ist zu schließen, daß das Gehirn Ammoniak zurückhält, wenn der Blutammoniakspiegel über 100 γ %

liegt. Das überschüssige Ammoniak kann durch unzureichende Mengen von α -Ketoglutaräure nicht in Glutamin überführt werden.

STAHL (92) und Mitarbeiter unternahmen eine Belastungsprobe mit 5 g Ammonium chloratum, die nüchtern erfolgte. Bei Lebersklerosen mit Cirrhose fand sich im peripheren und abdominellen Venenblut eine Hyperammonämie. Die Belastung kann als Funktionsprobe angesehen werden. Bei Hepatitis fällt sie negativ aus.

BENHAMOU (9) und Mitarbeiter haben die Beobachtung gemacht, daß die Hyperammonämie eine konstante Erscheinung bei Komafällen ist.

ALEXANDER (4) und Mitarbeiter haben bei 8 Patienten mit Lebererkrankungen Blutammoniak nach Conway bestimmt. Die Blutammoniakwerte waren als Relativwerte im Verhältnis zu gleichzeitig untersuchten Kontrollfällen angegeben. 28 der 34 Bestimmungen lagen über dem doppelten Kontrollwert.

Nach Bericht von BESSMAN und BRADLEY (12) war bei einer Patientin mit Lebercirrhose und Koma der venöse Ammoniakgehalt gegenüber der Norm nur geringfügig, der arterielle aber war während der 3-wöchigen Beobachtung erheblich erhöht. Er verlief parallel zum Grad des Komas.

ZIMMERMANN (113) und Mitarbeiter hatten den Ammoniakspiegel des Blutes bei 66 Cirrhosen, 40 Hepatitiden und 16 Patienten im Koma mit einer modifizierten Methode nach Conway bestimmt. In etwa 1/3 der Cirrhosen und Hepatitisfällen und bei allen 16 Komafällen war der Ammoniakspiegel des Blutes erhöht. Bei den Hepatitiden war der höchste Wert während der stärksten Intensität der Gelbsucht zu finden. Bei den Cirrhosen wiesen die schwersten Fälle die höchsten Werte auf. Eiweißreiche Nahrung führte zu einem Anstieg des Ammoniakspiegels im Blute, der mit einem Stupor und anderen cerebralen Symptomen einherging.

GORDON (41) bestimmte den Blutammoniakgehalt bei 15 Patienten mit atrophischer Lebercirrhose, bei 7 davon vor und nach Anlegung der Porta-Cava-Anastomose. Bei den nichtoperativ behandelten Patienten fand sich ein Nüchternwert von 0,26 mg% und nach Nahrungsaufnahme 0,28 mg%. Bei den operierten Patienten betrug der Nüchternwert 0,3 mg% und nach Nahrungszufuhr 0,5 mg%. Bei der Mehrzahl der Kranken mit atrophischer Lebercirrhose fand sich sowohl vor als nach Anlegung der

Porta-Cava-Anastomose ein erhöhter Gehalt an Ammoniak. Besonders groß war die Zunahme des Ammoniaks bei den operierten Patienten nach Nahrungszufuhr, sie betrug bis 66 %.

Die in russischer Literatur vorhandenen Angaben über den Ammoniakgehalt des Blutes bei Lebercirrhosen liegen zwischen 0,83 bis 1,06 mg%. Ein Ammoniakgehalt von 2 mg% und höher führt zu Krämpfen.

Die gleiche Beobachtung, daß im Koma, wie auch im präkomatösen Zustand eine Erhöhung des Blutammoniakspiegels zu finden ist, haben auch noch andere Autoren wie EISEMAN (32), FOULK (36) und UGARTE (95) gemacht.

Nach SHERLOCK (80) kann bei Leberkranken auch erhöhte orale Zufuhr von Proteinen, Aminosäuren oder Ammoniumchlorid die Steigerung des Blutammoniakspiegels hervorrufen.

Cirrhosepatienten, die zur Behandlung des Ascites u. a. auch Ammoniumaustauscher erhalten haben, wie FIEBIG (32) berichtet, wiesen toxische Nebenerscheinungen mit Übelkeit, Somnolenz, Tremor und EEG-Veränderungen auf. Die Blutuntersuchungen wiesen keine biochemischen Veränderungen auf, mit Ausnahme der Blutammoniakkonzentration, die bei einigen Fällen erhöht war. GABUZDA jr. (37), MOSER (62), PHILLIPS (66), TRAEGER (94), WHITE (110) berichten ebenfalls über solche Erfahrungen.

McDERMOTT jr. (54) und seine Mitarbeiter beobachteten nach Zufuhr von stickstoffhaltigen Substanzen bei Patienten mit dekompensierter Lebercirrhose ein Auftreten von neurologischen Symptomen mit Desorientierung bis zum Koma und EEG-Veränderungen, verbunden mit einem Anstieg des Blutammoniakspiegels auf 300 bis 400 %.

Durch Reproduktion der Versuchsanordnung konnte weiter nachgewiesen werden, daß die "Fleischintoxikation" bei Hunden mit einer Eckschen Fistel in den Experimenten Pawlows Ausdruck einer Ammoniakvergiftung waren. Analoge Ergebnisse konnten nach Laparatomie an Patienten mit Lebercirrhose und Porta-Cava-Shunt mit und ohne portale Hypertension erzielt werden. Die Unterbindung der Pfortader im Tierversuch bei MANN (53) oder das Anlegen einer Eckschen Fistel hat eine Erhöhung des Blutammoniakgehaltes hervorgerufen. Läßt man den Hund mit Eckscher Fistel fasten, so sinkt der Blutammoniakspiegel; nach Fleischmahlzeit steigt er wieder an.

DEAPANAS (26) und Mitarbeiter haben festgestellt, daß durch intravenöse Applikationen von Ammoniumsalzen in den großen Kreislauf sowohl bei gesunden Kontrolltieren, als auch bei Tieren mit Eckscher Fistel die Erscheinungen der "Fleischvergiftung" nachgeahmt werden können. Bei Injektionen in das Pfortadergebiet und portocavalen Transposition steigt der Blutammoniakspiegel nur wenig an. Eine Leberschädigung, im Tierversuch durch Unterbrechung der arteriellen Versorgung der Leber erzeugt, bedingt ebenfalls einen Anstieg des Blutammoniaks.

GIGES (40) und Mitarbeiter haben nach Anlegen der Eckschen Fistel normale Blutammoniakwerte gesehen, die aber nach Unterbindung der Pfortader 100 % abnormal waren.

KILEY (50) und Mitarbeiter hatten die Hunde mit erhöhten Blutammoniakwerten einer Blutdialyse unterworfen und durch die Dialysenpassage eine Senkung des Ammoniakspiegels um 50 - 80 % erreicht. Die Ammoniak-erhöhung war nach Anlegen einer Pfortader-Cava-Anastomose durch Verfütterung von Fleisch und Urea erzielt worden.

"Ammoniakintoxikation" nach Anlegen einer Porta-Cava-Anastomose beim Menschen war von HURWITZ (46), RIDDEL (71), SHERLOCK (80) und WALSHE (103) beobachtet worden.

WEBSTER (108) sah im Laufe einer Diamoxentwässerungsbehandlung mit 500 - 1000 mg Diamox jeden 2. Tag bei Patienten mit alkoholischer Lebercirrhose bei 4 von den 12 behandelten Fällen das Auftreten eines Leberkomas. Gleichzeitig war auch ein Anstieg des Blutammoniakgehaltes in venösem Blut festzustellen.

Cerebrospinalflüssigkeit enthält normalerweise kein Ammoniak. Bei Leberkrankheiten mit Erhöhung des Blutammoniakspiegels befindet sich nach v. SCHÖNBERG (75) auch Ammoniak in der Cerebrospinalflüssigkeit in Mengen, die proportional zum Ammoniakgehalt des Blutes sind.

Zum Schluß soll noch die Meinung von TRAEGER (94) erwähnt sein, daß extracelluläres Ammoniak keineswegs ein Maß für das intracelluläre Ammoniak ist, und daß andererseits die angewandten Bestimmungsmethoden nicht genügend spezifisch sind, um andere als toxisch anzusehende Substanzen auszuschließen.

Zusammenfassend ist festzuhalten, daß der Blutammoniakspiegel bei folgenden Zuständen - wenn auch nicht in allen Fällen - erhöht ist.

1. Bei Leberkoma
2. Bei Lebercirrhose (mit zusätzlichem Anstieg nach Belastung mit stickstoffhaltigen Substanzen oder Eiweiß),
3. Bei Lebersklerosen mit Cirrhose
4. Bei Hepatitiden mit und ohne Kollateralkreislauf
5. Bei Hepatocellulärer Schädigung anderer Ätiologie
6. Bei Porto-venösem Kollateralkreislauf
7. Nach Anlegen einer Porta-Cava-Anastomose
8. Nach großen Gaben von Diamox
9. Im Tierversuch: Nach Anlegen einer Eckschen Fistel mit Unterbindung der Pfortader
nach übermäßiger Eiweißzufuhr
nach übermäßiger Verfütterung von Urea.

Es wurde also ein erhöhter Ammoniakspiegel im Blut gefunden, sowohl bei Leberparenchymschädigung ohne Kollateralkreislauf, als auch bei Kollateralkreislauf ohne nachweisbare Parenchymschädigung; darüberhinaus natürlich auch bei Parenchymschädigung mit Kollateralkreislauf.

Tabelle II

Die Höhe des Blutammoniakspiegels bei verschiedenen Leberkrankheiten und von verschiedenen Autoren angegeben.

Autor und Literaturstelle	Zahl der Untersuchten	Methode	Krankheit	Ammoniak in $\gamma\%$
BESSMANN (11)	13	modifiz. Seligson	verschied. Leberkrankheiten z. T. mit Koma	343
GORDON (41)	15	nicht angeg.	Atrophische Lebercirrhose	A. nicht operativ behandelt; Nüchternw. 260 Nach Nahrungsaufn. 280 B. operativ behandelt Nüchternw. 300 Nach Nahrungsaufn. 500
GORDON (41)	Mittelwerte d. russ. Lit.	nicht angeg.	Cirrhosen	830 - 1060
McDERMOTT jr. (54)	nicht angeg.	nicht angeg.	dekompens. Lebercirrhose m. neurolog. Erscheinung. bis z. Koma	300 - 400
PHEAR (65)	99	modifiz. Conway	Hepatitis u. Cirrhose mit neurolog. Symptomen	über 200

(Fortsetzung von Tabelle II)

Autor und Literaturstelle	Zahl der Untersuchten	Methode	Krankheit	Ammoniak in $\%$
RIDDELL (71)	29	nicht angeg.	Präkoma u. Koma	bis 518
SEEGMILLER (78)	47	Conway	Cirrhose ohne neurolog. Erschein.	220
			drohendes Koma	260
			Koma	350

URSACHEN DER ERHÖHUNG DES BLUTAMMONIAKSPIEGELS

Es wird von SHERLOCK (80) und Mitarbeitern angenommen, daß stickstoffhaltige Substanzen, die normalerweise in der Leber verwertet und entgiftet werden, bei Lebererkrankungen in den peripheren Kreislauf eindringen, und zwar entweder über die geschädigte Leber oder durch Kollateralen des gestörten Pfortaderkreislaufs oder gleichzeitig auf diesen beiden Wegen.

WHITE (110) und Mitarbeiter sind der Meinung, daß der erhöhte Gehalt des peripheren Blutes an Ammoniak bei Leberkrankheiten sich nicht nur daraus erklärt, daß Ammoniak in der Leber weniger abgefangen und verarbeitet wird, sondern daß auch durch die Kollateralen, die zwischen Pfortader und Kreislauf bestehen, ein Teil des Blutes bzw. des Ammoniaks die Leber umgeht. Dies wurde an Fällen erwiesen, die zwar starke Zeichen für portale Stauung aufwiesen, aber noch relativ gute Leberfunktionsproben hatten.

Nach DAVIDSON (24) kommt es durch Zerfall von Lebergewebe zu einer Aminoämie und -urie. Ammoniak wird nicht mehr durch Glutaminsäure in Harnstoff überführt - was leberspezifisch ist - und stellt durch seine Anhäufung im Serum ein schweres Hirngift dar.

Nach BENHAMOU (9) und Mitarbeiter leidet die Ammoniakentgiftung durch die Beeinträchtigung der hepatischen Ureogenese und durch die Schädigung enzymatischer Vorgänge in den Zellen, insbesondere den Nervenzellen, die die Bildung von Glutamin verhindert.

Eine ganze Reihe von Untersuchern wie McDERMOTT jr. (54), MINICONI (59), MOYSON (63), PHEAR (65), STAHL (92) nimmt an, daß die Erhöhung des Blutammoniakspiegels durch eine Leberparenchymschädigung einerseits und durch den vorhandenen Kollateralkreislauf andererseits bedingt ist.

Die allgemeine Ansicht, daß eine Erhöhung des Ammoniaks im Blute bei Cirrhotikern z. T. darauf beruht, daß Blut die Leber umgeht, wird von ZIMMERMANN (113) nicht geteilt. Ihm scheint die Schnelligkeit, mit der der Ammoniakspiegel ansteigt und die Parallelität zwischen erhöhtem Ammoniakspiegel und der Stärke der Erkrankung dafür zu sprechen, daß es sich dabei allein um ein Versagen des Parenchyms handelt.

ZUSAMMENHANG ZWISCHEN ERHÖHTEM BLUTAMMONIAKSPIEGEL

UND NEUROLOGISCHEN STÖRUNGEN BEI LEBERKRANKHEITEN

Nach BESSMAN (11) hält das Gehirn Ammoniak zurück, wenn der Blutammoniakspiegel über 100 % liegt. Durch eine Verringerung des zerebralen Sauerstoffgehaltes beim Leberkoma, kommt eine Störung des von KREBS angegebenen Cyclus dadurch zustande, daß das überschüssige Ammoniak durch unzureichende Mengen von -Ketoglutar-säure nicht in Glutamin überführt werden kann.

Wenn es nun richtig ist, daß eine Anhäufung von Ammoniak im Blute zu neurologischen Störungen führt, so muß man erwarten, daß eine gewisse Parallelität zwischen diesen beiden Erscheinungen besteht. Aus der Literatur ist indes klar zu sehen, daß die Meinungen hierüber sehr verschieden sind.

Zu den Autoren, die eine Parallelität zwischen einer Erhöhung des Blutammoniakgehaltes und neurologischen Störungen gefunden haben, gehören RIDDELL und McDERMOTT (71). Sie stellten einen Zusammenhang zwischen der Höhe des Ammoniakgehaltes und neurologischen Symptomen fest.

SHERLOCK (80) und Mitarbeiter haben in chronischen Fällen bei täglichen Kontrollen ebenfalls eine bemerkenswerte Parallelität zwischen der Höhe des Blutammoniakspiegels und dem Ausmaß der neurologischen Störungen gesehen.

PHEAR (65) und Mitarbeiter haben die Beobachtung gemacht, daß bei Patienten mit neurologischen Komplikationen die Höhe des Blutammoniakspiegels und der Schweregrad der neurologischen Störungen gewöhnlich parallel gingen, doch waren bei 10 % dieser Fälle auch normale Werte zu finden.

Auf der anderen Seite sind aber mehrere Autoren doch der Meinung, daß es keine Parallelität zwischen neurologischen Erscheinungen und Ammoniakgehalt des Blutes gibt.

Nach TRAEGER (94) findet sich beim Koma keine Parallelität zwischen neurologischen Erscheinungen und Blutammoniakgehalt.

BENHAMOU (9) hat bei von ihm behandelten Patienten eine Erhöhung des Blutammoniakgehaltes als konstante Erscheinung gesehen, aber diese Ammoniakserhöhung steht nur manchmal in Beziehung zum Auftreten der neurologischen Symptome.

ALEXANDER (4), EISEMAN (32), GABUZDA (37), MOSER (62), PHILLIPS (66), VARAY (100) haben auch keine bestimmten Beziehungen zwischen Schweregrad des Komats bzw. der neurologischen Symptome einerseits und Ammoniakspiegel des Blutes andererseits festgestellt.

ZIMMERMANN (113) hat ebenfalls keinen sicheren Zusammenhang zwischen Erhöhung des Ammoniakgehaltes im Blut und Koma gesehen. Er sah sogar mehrere Patienten mit Leberkrankheiten, die nicht im Koma waren und einen höheren Blutammoniakgehalt hatten als diejenigen, die in Koma waren.

ZUSAMMENHANG ZWISCHEN ERHÖHTEM

BLUTAMMONIAKSPIEGEL UND LEBERKOMA

Die Frage, was für das Entstehen von Leberkoma verantwortlich ist, bleibt zurzeit noch offen.

Es ist sehr gut möglich, meint SHERLOCK (82), daß es nicht nur einen Faktor, wie z. B. eine Erhöhung des Blutammoniakspiegels, welcher auch nur bei einem Teil der komatösen Patienten nachgewiesen war, sondern eine ganze Gruppe von anderen Faktoren gibt, die für das Entstehen von Leberkoma verantwortlich sind.

Während der 54. Tagung der Amerikanischen Gesellschaft für Gastroenterology in Atlantic City N. J. (38) im Mai 1953 wurde das Problem "Leberkoma" besprochen. Es kann bei allen Lebererkrankungen zum Koma kommen. Gelegentlich sind Eiweißdiät oder die Verabfolgung von Ammoniumchlorid in der Lage, ein beginnendes Koma auszulösen.

CACHERA (15) ist der Meinung, es sei zwischen dem Koma, das nach großen Blutungen auftritt und dem reinen Leberkoma zu unterscheiden. Bei dem ersteren spielt eine große Rolle die Eiweißzerfallsvergiftung durch die resorbierte große Blutmenge, mit der die Leber wegen der cirrhotischen Funktionsstörungen nicht fertig wird. Als Ursache des Komats nennt CACHERA:

1. Störungen des Säurebasengleichgewichts
2. Störungen des Kohlenhydrathaushaltes
3. Störungen des Stickstoffstoffwechsels
4. Eiweißzerfallsvergiftung mit Störung der Harnstoffbildung.

STAHL (91) und Mitarbeiter lehnen eine pathogene Rolle des Blutammoniaks für die Entstehung des Leberkomas ab. Der Blutammoniakspiegel wird aber als ein Maßstab für die Resorption anderer toxischer Substanzen aus dem Magen-Darmkanal angesehen, die das Koma verursachen.

Komaerzeugend sind nach DAVIDSON (24): Sedativa, bes. Morphinum und seine Derivate, Paraldehyd, Barbitursäureabkömmlinge, akute Infekte, chirurgische Eingriffe, Ascitespunktionen und Blutungen. Der Eiweißstoffwechsel neigt weniger durch exogenes Eiweiß zu Veränderungen, als durch Zerfall von Lebergewebe, durch den es zu einer Aminoämie und -urie kommt. Ammoniak wird nicht mehr durch Glutaminsäure in Harnstoff überführt und stellt durch seine Anhäufung im Serum ein schweres Hirngift dar, das vermutlich für das Koma verantwortlich ist.

In der Mayo-Klinik, Rochester/Minnesota wurden 52 Patienten in Leberkoma untersucht, wie FOULK (36) und seine Mitarbeiter berichten. Koma auslösend wirkten in 25 % Blutungen, in 17 % Ascitespunktionen, bei den restlichen Fällen Operationen, Infektionen, Narkotika und Quecksilberdiuretika. Die Schwere des Leberbefundes sowie der Ausfall der Leberfunktionsproben standen nicht in Beziehung zur Komagefährdung. Anhäufung von Ammoniak und Brenztraubensäure im Blut wird allein nicht für komaerzeugend angesehen. Es wird angenommen, dass das Koma eher durch eine Störung der enzymatischen Systeme verursacht wird.

CLAVEL (22) versucht von dem echten Koma sogenannte "falsche Leberkomata" zu trennen, die durch Hyponatriämie, Hypokaliämie oder Hypocalcämie hervorgerufen werden.

RIDDELL und McDERMOTT (71) sind der Meinung, daß die Ammoniakstoffwechselstörung bei Patienten mit Versagen der Leberfunktion die Hauptrolle in der Genese des Leberkomas spielt. Andere Störungen wie: Intoxikationen, Infektionen, Hypoglykämie, Störung des Elektrolythaushaltes spielen dabei z. T. auch eine Rolle.

CARFAGNO (18) und Mitarbeiter berichten über 11 Kranke, die im Leberkoma starben. Obwohl der Zustand beim Leberkoma sehr an eine Ammoniakvergiftung erinnert, gelang es doch nie, Ammoniak im Blut nachzuweisen.

KARL (49) und Mitarbeiter berichten über 58 Fälle von Leberkoma. Im allgemeinen ist in 16 % bis 42 % der Fälle das Koma eine Komplikation der Cirrhose. 50 von ihren untersuchten Patienten waren schwere Alkoholiker, 4 hatten nur mäßig getrunken, 11 Patienten waren nur mäßig ernährt. Bei 15 Patienten wurde der Icterus vor der Cirrhose festgestellt.

2 Patienten hatten eine Intoxikation: der eine mit CCl_4 und der andere mit Naphthalen. Operationen wirkten dreimal und Infektionen viermal komaauslösend.

Eine Anzahl von Autoren wie ALEXANDER (3), BENHAMOU (8), EISEMAN (32), GAUSTAD (39), HALSTED (43), KALK (48), MINICONI (59), MURPHY (64), SNELL (87), WEBSTER (108) wiesen wiederholt darauf hin, daß Blutungen im Magen-Darmkanal, Infektionen, Alkoholcirrhosen, Cholostase, Carcinoma, Einnahme von Ammoniumsalzen, Sedativa, Diamox, schlechter Ernährungszustand und Erschöpfungen als komazerzeugende Faktoren wirken können.

SEEGMILLER (78) konnte die charakteristischen neurologischen Symptome des drohenden hepatischen Komas durch Infusion von NH_4Cl hervorrufen.

McDERMOTT (55) berichtet über einen interessanten Fall: An einem Patienten wurde wegen eines Pankreas-Ca eine Pankreatoduodenektomie durchgeführt. Im Laufe der Operation wurde die V. Portae reseziert und eine End-zu-Seit-Anastomose zwischen V. Mesenterica sup. und V. Cava inf. angelegt. Es wurde also eine Ecksche Fistel bei einem Patienten mit normaler Leberfunktion hergestellt. Im postoperativen Verlauf waren bei diesem Patienten Bewußtseinstörungen mit Stupor und gelegentlich komatöse Episoden beobachtet worden. Allerdings waren diese Komplikationen nur von vorübergehender Natur und hinterließen keine neurologischen Nachwirkungen.

Im Tierversuch wurde ein akutes Leberversagen und ein Leberkoma von RAPPAPORT (67, 68 und 69) durch stufenweises Anlegen einer ischämischen Lebernekrose erzeugt. Zuerst wurde eine Ecksche Fistel angelegt, später die A. hepatica communis unterbunden. Zwischen beiden Eingriffen lag ein Zeitraum von 27 bis 48 Stunden. Je kürzer dieses Intervall ist, desto öfter tritt ein Koma auf und desto höher liegt die Mortalitätsziffer.

GIGES (40) und Mitarbeiter hatten diese Methode im Walter Reed Army Med. Center in Washington an 38 Hunden angewandt und dazu noch verschiedene Blutuntersuchungen durchgeführt. Der Blutammoniakspiegel zeigte 100 % abnormaler Werte erst nach Unterbindung A. hepatica communis. Die Sektion der verstorbenen Hunde zeigte hochgradige Nekrosen in der Leber.

WESTENGARD (109) und seine Mitarbeiter untersuchten die Wirkung von Ammoniak bei weißen Mäusen. Sie fanden, daß mit Lösungen von Ammonium lact. 10 bis 20 Minuten nach Einspritzung ein Koma ausgelöst werden konnte.

BEHANDLUNG DES ERHÖHTEN BLUTAMMONIAKSPIEGELS

Sie hat zwei Ziele zu verfolgen:

1. Schon im Blut vorhandenes Ammoniak so schnell wie möglich zu neutralisieren,
2. eine weitere Anhäufung von Ammoniak im Blute zu verhindern,

Nach der Auffassung von WALSHE (103) soll die Glutaminsäure die neurologischen Störungen beim Koma durch Überführung des Ammoniaks in Glutamin beheben können. Er selbst hat 3 komatöse Cirrhotiker mit 20 g Glutaminsäure pro Tag und Person mit sehr gutem Erfolg behandelt.

De GROOTE (28) behandelte 5 Fälle von Koma mit 20 g Glutaminsäure täglich, die intravenös gegeben wurde. Von 5 Patienten hatten 4 sich schnell erholt und nur 1 Patient zeigte keine Besserung.

CHAIKIN (20) hat 6 komatöse Patienten mit Glutaminsäure behandelt. Die Glutaminsäure wurde intravenös oder oral gegeben. Schon nach 18 Stunden zeigten alle Patienten eine Besserung des Zustandes.

Einige andere Autoren wie MINICONI (59), VACHON (97), BARBIERI (7) und WESTENGARD (109) hatten auch gute Resultate mit der Glutaminsäurebehandlung erzielen können.

Bei anderen wieder waren die Resultate nicht so überzeugend. McDERMOTT (56) hatte seine 28 Patienten in drei Gruppen eingeteilt: 1. Gruppe: Patienten mit vorgeschrittener Leberdekompensation, bei denen es plötzlich zu einer Encephalopathie gekommen war. 2. Gruppe: Patienten mit gut kompensierter Leber, bei denen es durch exogen vermehrte Eiweißzufuhr zur Encephalopathie gekommen war. 3. Gruppe: Patienten mit

chronischen Encephalopathien. Bei der 1. Gruppe war die Wirkung der Glutaminsäure nicht eindeutig. Bei der 2. und der 3. Gruppe brachte die Glutaminsäurebehandlung dagegen eine nachhaltige Besserung.

ALEXANDER (4) hat bei 24 Patienten mit Koma (davon 23 Laenecsche Cirrhosen) den Einfluß von intravenös verabreichter Glutaminsäure untersucht. Den Patienten wurden entweder 20 g Glutaminsäure oder 1 Liter 5 %iger Glucose als Placebo verabreicht. Deutliche vorübergehende klinische Besserungen waren zweimal nach Glutaminsäure und einmal nach Placebo zu sehen. Von 3 überlebenden Patienten hat der eine Glutaminsäure, der andere Placebo erhalten; bei dem dritten Patienten, der nach einer Ascitespunktion ins Koma gekommen war, hatte Glutaminsäure keine Wirkung, während nach Placebo eine langsame, zunehmende Besserung eintrat. Die Glutaminsäure schien also keine größere Wirkung auf das Koma zu haben als ein Placebo.

SINGH (85) ist der Meinung, daß Glutaminsäure weder bei peroraler noch bei intravenöser Zufuhr den erhöhten Blutammoniakspiegel zu normalisieren vermag.

Eine Reihe anderer Autoren (BENHAMOU (9), BESSMAN (11), CACHERA (15), DAVIDSON (24), EISEMAN (32), KUBICKI (52), RIDDEL (71), SCHWARZMANN (77), VACHON (96), WEBSTER (107) und SUMMERSKILL (93)) hatten keine überzeugende Wirkung von der Behandlung mit Glutaminsäure gesehen.

SUMMERSKILL (93) untersuchte die Wirkung von eiweißarmer Kost, Antibiotika und Einläufen bei einer Gruppe von 34 komatösen Patienten. Durch eiweißarme Kost und Antibiotika sollen die Quellen der Ammoniakbildung beseitigt werden und eine mikrobielle Bildung von Ammoniak im Darm verhindert werden. Der Einlauf soll nach der Meinung des Autors die Absorbierung und Bildung von toxischen, stickstoffhaltigen Substanzen im Darm verhindern. Der Gesundheitszustand von 21 Patienten dieser Gruppe hat sich während dieser Behandlung gebessert und 13 Patienten waren geheilt.

In einer zweiten Gruppe waren 30 Patienten zusammengefaßt, welche verschiedene Mengen von Eiweißkost während der Dauer der Behandlung erhielten. 5 Patienten dieser Gruppe zeigten eine Besserung und 2 überstanden die Erkrankung. Der Autor ist aber selbst der Meinung, daß diese

beiden Gruppen nicht ganz verglichen werden können. Die einzelnen Patienten in beiden Gruppen erhielten auch Glutaminsäure, welche aber keine klinische Wirksamkeit zeigte.

Auch CLAVEL (22), DAVIDSON (24), HAVENS (44), McDERMOTT (54) MOYSON (63), ROBERTS (73) und SHERLOCK (82) schlagen als Behandlung eine eiweißarme Kost und Antibiotika vor.

BESSMAN (11) empfiehlt die ammoniakbildende intestinale Flora durch nichtresorbierbare Sulfonamide zu vernichten.

BENHAMOU (9) hat auf Aureomycin hingewiesen, dessen hemmende Wirkung auf die bakterielle intestinale Aktivität eine Behinderung der Ammoniakentstehung darstellt.

MINICONI (59) ist derselben Meinung und empfiehlt 0,5 g Aureomycin viermal täglich enteral oder in 500 cm³ Stabilisatorlösung durch Infusion.

Zusammenfassend kann gesagt werden, daß es zurzeit keine sehr wirksame und sichere Behandlung des erhöhten Blutammoniakspiegels gibt. Mit eiweißarmer Kost und mit Antibiotika sind immerhin von einigen Autoren gute Resultate erzielt worden.

LITERATURVERZEICHNIS

1. Adams, R. D. und J. M. Foley, Trans. Am. Neurol. Assoc. 74, 217 (1949)
2. Adams, R. D. und J. M. Roley, Res. Publ. Assoc. Res. Nervous Mental Dis. 32, 198 (1953)
3. Alexander, R. W. und C. E. Porter, Gastroenterology 26, 926 (1954)
4. Alexander, R. W., E. Berman und D. C. Balfour jr. Gastroenterology 29, 711 (1955)
5. Baker, A. P., Res. Publ. Assoc. Res. Nerv. Ment. Dis. 32 233 (1955)
6. Ball, J. A. C. und C. F. Brennan, Irish J. Med. Sci. 6, 277 (1956)
7. Barbieri, D. und L. Cani, Sci. Med. Biol. 9, 51 (1954)
8. Benhamou, J. P., L. Hartmann und R. Fauvert Presse med. 1955, 1451
9. Benhamou, J. P., L. Hartmann und R. Fauvert, Presse med. 1955, 1495
10. Bessmann, S. P., J. F. Fazekas und A. N. Bessmann Proc. Soc. Exp. Biol. 85, 66 (1954)
11. Bessmann, S. P. und A. N. Bessmann, J. Clin. Invest. 34 622 (1955)
12. Bessmann, S. P. und J. E. Bradley, New Engl. J. Med. 253 1143 (1955)
13. Bickford, R. G. und H. R. Butt, J. Clin. Invest. 34 790 (1955)

14. Butt, H. R. und H. L. Mason, Gastroenterology 26, 829 (1954)
15. Cachera, R., Semaine Hôp . 1955, 1542
16. Calkins, W. G., J. Labor a. Clin. Med. 47, 343 (1956)
17. Cammermeyer, J. J., Neuropathol. Exp. Neurol. 6, 111 (1947)
18. Carfagno, S. C., R. F. De Horatius, C. M. Thompson und H.P. Schwarz, New Engl. J. Med. 249, 303 (1953)
19. Cauchie, C., Acta Gastroent. Belg. 18, 32 (1955)
20. Chaikin, N. W., M. S. Konigsberg und M. Schwimmer,
Am. J. Gastroent. 26, 258 (1956)
21. Challenger, F. und J. M. Walshe,
Lancet 1955 I, 1239
22. Clavel, B., Therapie 11, 756 (1956)
23. Cowen, E. W., Brit. Med. J. 1951, 4726
24. Davidson, C. S., Adv. Int. Med. 7, 33 (1955)
25. Davidson, C. J. Amer. Med. Assoc. 160, 390 (1956)
26. Deapanas, T., D. R. Becker, W. G. Schenk, jr., W. W. Shaw,
W. H. Potter und J. D. Stewart
Ann. Surg. 142, 560 (1955)
27. Decourt, J., Rev. Lyonn. Med. 4, 107 (1955)
28. De Groote, J., Blg. T. Geneesk 10, 230 (1954)
29. De Groote, J. und J. Vandenbroucke,
Acte Gastroenterol. belg. 18, 209 (1955)
30. Desneux, J. J., Acte gastroenterol. belg. 18, 40 (1955)
31. Ducci, H. und R. Katz, Gastroenterology 29, 381 (1955)
32. Eiseman, B., W. Bakewell und G. Clark,
Amer. J. Med. 20, 890 (1956)

33. Fiebig, W. Klin. Wschr. 1954, 193
34. Flock, E. V., M. A. Block, J. H. Grindlay, F. C. Mann und
J. L. Bollman, J. Biol. Chem. 200, 529
(1953)
35. Foley, J. M., C. W. Watson und R. D. Adams
Trans. Amer. Neurol. Assoc. 75, 161 (1950)
36. Foulk, W. T., H. R. Butt, M. H. Stauffer, A. H. Baggenstoss
und J. B. Gross, Gastroenterology, 29,
171 (1955)
37. Gabuzda, J. G., jr., G. B. Phillips und C. S. Davidson
New Engl. J. Med. 246, 124 (1952)
38. Gastroenterology, 25, 471 (1953)
39. Gaustad, N., Acta Medica Scandinavica 135, 354 (1949)
40. Giges, B. H. L. Dein, V. M. Sborov, D. Seligson und J. M.
Howard, Surg. Gyn. Obstet. 97, 763 (1953)
41. Gordon, B. G., Bjul. Eksper. Biol. i. Med. 41, 47 (1956)
42. Gordon, E. S., Arch. Internal. Med. 97, 340 (1956)
43. Halsted, J. A. und D. C. Fainer,
Amer. J. Gastroent. 21, 18 (1954)
44. Havens, L. L. und C. G. Child,
New Engl. J. Med. 252, 756 (1955)
45. Hollander, F., Gastroenterology, 29, 913 (1955)
46. Hurwitz, L. J. und R. S. Allixon,
Brit. Med. J. 1955, 387
47. Jones, C. M., A. M. Snell und C. S. Davidson,
Med.Clin. N. Am. 1956, 417
48. Kalk, H., Folia Clin. Int. 5, 49 (1955)

49. Karl, M. M., R. A. Howell, J. H. Hutchinson und
F. J. Cantazaro, Arch. Int. Med. 11,
159 (1953)
50. Kiley, J. E., H. F. Welsh, J. C. Pender und C. S. Welch,
Proc. Soc. Exper. Biol. a. Med. 91,
489 (1956)
51. Kirk, E., Acta Med. Scand. Suppl. 1936, 77
52. Kubicki, S., Pol. Tyg. Lek. 11, 149 (1956)
53. Mann, J. D., J. L. Bollman, K. A. Huizenga, T. Farrar und
J. H. Grindlay, Gastroenterology 27, 399
(1954)
54. McDermott, W. V. jr., R. D. Adams und A. G. Riddell
Ann. Surg. 140, 539 (1954)
55. McDermott, W. V. jr., und R. D. Adams,
J. Clin. Invest. 33, 1 (1954)
56. McDermott, W. V. jr., J. Wareham und A. G. Riddell
New Engl. J. Med. 253, 1093 (1955)
57. McDermott, W. V. jr., R. D. Adams und A. G. Riddell
Proc. Soc. Exp. Biol. 88, 380 (1955)
58. Meister, A., Physiol. Rev. 36, 103 (1956)
59. Miniconi, P., Algerie med. 59, 497 (1955)
60. Minitovich, M. M., Klin. Med. 6, 63 (1949)
61. Minitovich, M. M., Soviet, Med. 4, 30 (1949)
62. Moser, R. H., B. D. Rosenak, R. D. Pickett und C. Fisch
Gastroenterology 19, 336 (1951)
63. Moyson, F., A. Steens und S. Godart, Acta Gastroenterol. belg.
19, 82 (1956)
64. Murphy, T. L., T. C. Chalmess, R. D. Eckhardt und
C.S. Davidson, New Engl. J. Med. 239,
605 (1948)

65. Phear, E. A., S. Sherlock und W. H. J. Summerskill
Lancet 1955, I, 836
66. Phillips, G. B., R. Schwarz, G. G. Gabuzda jr. und
C. S. Davidson, New Engl. J. Med. 247,
239 (1952)
67. Rappaport, A. M., Liver Injury, Trans. 10th Conf. 146,
J. Macy jr., Foundation, New York, N. Y.
(1951)
68. Rappaport, A. M. und W. N. Lotto,
Proc. Soc. Exp. Biol. 78, 14 (1951)
69. Rappaport, A. M., M. H. Macdonald und Z. J. Borowy,
Surg. Gyn. Obstet. 97, 748 (1953)
70. Rausch, F., Klin. Wschr. 34, 737 (1956)
71. Riddell, A. G. und W. V. McDermott, Lancet 1954, I, 1263
72. Riddell, A. G., P. N. Kopple und W. V. McDermott jr.,
Surgery 36, 675 (1954)
73. Roberts, R. E., P. Vanamee, J. W. Poppell, A. Rubin,
W. Braveman und H. T. Randall,
Med. Clin. N. Amer. 40, 901 (1956)
74. Sambe, K., K. Miyazaki, S. Jo, M. Shibata und S. Omata
Klio J. Med. 5, 43 (1956)
75. Schönberg, v. W. D., Verh. dtsch. Ges. Inn. Med. 58,
450 (1952)
76. Schwarz, R., G. B. Phillips, G. J. Gaburda jr., und
C. S. Davidson, J. Labor u. Clin. Med. 42
429 (1953)
77. Schwarzmann, M. V., Arch. Mal. Appar. Dig. 45, 1 (1956)
78. Seegmiller, J. E., R. Schwarz und C. S. Davidson
J. Clin. Invest. 33, 984 (1954)

79. Sessions, jr. J. T., H. P. Minkel, J. C. Bullard und
F. J. Ingelfinger,
J. Clin. Invest. 33, 1116 (1954)
80. Sherlock, S., W. H. J. Summerskill, L. P. White und E. A. Phear,
Lancet 1954, II, 453
81. Sherlock, S., Brit. Med. J., 1955, 1381
82. Sherlock, S., Gastroenterol. 85, 241 (1956)
83. Siede, W., Therapie Woche 5, 115 (1954)
84. Siede, W. und B. Walther, Med. Klin. 51, 100 (1956)
85. Singh, I. D., J. A. Barclay und W. T. Cooke,
Lancet 1954, I, 1004
86. Sklar, M. und I. L. Young, Amer. J. Med. Sci.
229, 138 (1955)
87. Snell, A. M., R. Kark, H. R. Butt, V. Shorov und
C. M. Jones, J. Am. Med. Ass. 158, 116
(1955)
88. Spellberg, A. M., Amer. J. Gastroent. 26, 342 (1956)
89. Stadler, H. Z., Ges. Neurol. Psychiat. 164, 583 (1939)
90. Stahl, J., S. Roger und J. Witz, C. R. Soc. Biol. 146 1787
(1952)
91. Stahl, J., R. Bockel, T. Strasser und M. Dorner,
Bull. et Mem. Soc. Méd. Hôp. 71, 610
(1955)
92. Stahl, J., S. Roger und R. Bockel,
Acta gastroenterol. belg. 18, 846 (1955)
93. Summerskill, W. H. J., S. J. Wolfe und C. S. Davidson,
Amer. J. of Medic. 23, 59 (1957)
94. Traeger, H. S., G. J. Gabuzda jr., A. N. Ballou und
C. S. Davidson Metabolism Clin. Exp. 3, 99,
(1954)

95. Ugarte, C. M., Rev. Med. Hosp. Obrero 4, 136 (1955)
96. Vachon, A., M. Lehmann und M. Saint-Cyr,
Arch. d. Mal. Appar. Digest. 44,
1928 (1955)
97. Vachon, A., M. Lehmann, P. Grandmottet und J. Robert,
Lyon Med. 193, 97 (1955)
98. Van Dommelen, C. K. V. und M. J. Schultze,
Ned. T. Geneesk. 98, 2878, (1954)
99. Varay, A., J. Crosnier und M. Masson,
Arch. Mal. Appar. Dig. 45, 5 (1956)
100. Varay, A. und M. Masson, Gastroenterology 86, 421 (1956)
101. Walshe, J. M., Quart. J. Med. 20, 80 (1951)
102. Walshe, J. M., Quart. J. Med. 20, 421 (1951)
103. Walshe, J. M. Lancet 1953, I, 1075
104. Walshe, J. M., Quart. J. Med. 22, 483 (1953)
105. Walshe, J. M., Lancet, 1955, I, 1235
106. Webster, L. T. und C. S. Davidson, Am. J. Med. 16, 863 (1954)
107. Webster, L. T. jr. und C. S. Davidson, J. Clin. Invest. 33,
191 (1956)
108. Webster, L. T. jr. und C. S. Davidson, Proc. Soc. Exper.
Biol. a. Med. 91, 27 (1956)
109. Westengard, E., H. Iversen und V. Larsen
Danish Med. Bull. 1, 114 (1954)
110. White, L. P., E. A. Phear, W. H. J. Summerskill und
S. Sherlock, J. Clin. Invest. 34, 158 (1955)
111. Woodrow, C. E., K. Froome und J. H. Lawrence,
Lancet 1953, II, 1290

112. Wu, C., J. L. Bollman und H. R. Butt
J. Clin. Invest. 34, 845 (1955)
113. Zimmerman, H. J., Koran und H. G. Weinstein
Amer. J. Med. Sci. 231, 177 (1956)

LEBENS LAUF

Am 24. 5. 1913 wurde ich in Mojslawitz /Russland geboren. Das Abitur legte ich 1934 am Alexis Zimowski Gymnasium für Knaben in Lodz/Polen ab.

Im Jahre 1934 begann ich an der Universität Posen mit dem Studium der Medizin, das ich 1940 an der Universität Breslau fortsetzte. Die Ärztliche Prüfung bestand ich in Breslau am 11. September 1944.

Nach Kriegsende war ich als Arzt in verschiedenen UNNRA- und IRO-Lagern tätig.

1951 wanderte ich nach USA. aus, wo ich im Jahre 1956 die Staatsangehörigkeit erwarb.

